糖尿病患者中特发性膜性肾病的不同治疗方案比较[1]

谢怀娅[1]，李超[2]，文煜冰[2]，叶葳[2]，蔡建芳[2]，李航[2]，李雪梅[2]，李学旺[2]

[1]中国医学科学院北京协和医院内科，北京，100730；

[2]中国医学科学院北京协和医院肾内科，北京，100730。

通讯作者：蔡建芳；单位：中国医学科学院北京协和医院肾内科；邮编：100730；邮箱：caijfbj@126.com。

摘要

目的：对于2型糖尿病合并特发性膜性肾病(IMN)患者，比较不同治疗的疗效及预后。

方法：本回顾性研究连续纳入89例2型糖尿病合并IMN患者，按初始治疗分为钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)、环磷酰胺(CTX)及其它治疗三组，以总体缓解(TR)及完全缓解(CR)、估算肾小球滤过率(eGFR)下降≥30%或进入终末期肾病(ESRD)作为结局，采用生存分析比较不同治疗方案在上述结局事件方面的差异。

结果：对于2型糖尿病合并IMN者，CNIs组和CTX组在CR(P=0.68)或TR(P=0.20)方面无统计学差异，但前者出现肾功能损害风险较高(P=0.010)，上述趋势在多因素COX回归中仍存在。

结论：在2型糖尿病合并IMN中，CNIs治疗的蛋白尿缓解与CTX相似，但发生肾功能下降的风险更高。

关键词：2型糖尿病；特发性膜性肾病；钙调磷酸酶抑制剂；环磷酰胺。

中图分类号：R692.6。

Efficacy and Safety of Calcineurin inhibitors and Cyclophosphamide in Treating Idiopathic Membranous Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes

Huaiya Xie[1], Chao Li[2], Yubing Wen[2], Wei Ye[2], Jianfang Cai[2], Hang Li[2], Xuemei Li[2], Xuewang Li[2]

---

[1]基金项目：北京协和医院青年教师培养项目(2015zlgc0707)
自利益冲突：无

[1]Division of Internal Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Science, Beijing, China

[2]Division of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Science, Beijing, China

Corresponding Author

Dr. Jianfang Cai and Dr. Hang Li, Division of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Shuaifuyuan 1, Dongcheng District, Beijing 100730, China. Email: caijfbj@126.com.

Abstract

Objective：his study was designed to compare efficacy and safety of calcineurin inhibitors(CNIs) and cyclophosphamide(CTX) in treating idiopathic membranous nephropathy (IMN) in patients with type 2 diabetes. Methods：e included 89 IMN patients with type 2 diabetes and classified them into 3 groups according to their initial treatment regimens. We employed Kaplan Meier analysis and Cox regression models to assess the association between different therapeutic regimens and IMN remission, and risks of developing a 30% decline in eGFR or ESRD. Results：n Kaplan Meier survival analysis, the IMN patients initially treated with CNIs had higher risk to develop a 30% eGFR decline or ESRD(P=0.010), as opposed to those treated with CTX. The association remained significant in multivariate Cox regression analysis. The possibility to reach complete remission(P=0.68) and total remission (P=0.20) was similar between the two groups.

Conclusions：n patients with type 2 diabetes and IMN, treatment with CNIs or CTX did not differ in proteinuria remission and risks of elevated fasting blood glucose. However, CNIs were associated with higher risk of renal function deterioration as compared with CTX.

Key words：Type 2 diabetes; idiopathic membranous nephropathy; calcineurin inhibitors; cyclophosphamide.

40 年间，我国 2 型糖尿病(Diabetes mellitus, DM)患病率从 0.67%飙升至 10.4%[1]。膜性肾病是最常见的非糖尿病肾病之一[2, 3]。2012 年《改善全球肾脏病组织(KDIGO)》推荐环磷酰胺(Cyclophosphamide，CTX)联合激素(Glucocorticoids，GCC)及钙调磷酸酶抑制剂(Calcineurin inhibitors，CNIs)或联合 GCC 作为特发性膜性肾病(Idiopathic membranous nephropathy, IMN)的初始治疗[4]。伴 DM 的 IMN 患者使用 GCC 可能会加重糖代谢紊乱，因此临床上会更倾向于选择 CNIs 或联合小剂量 GCC 的治疗方案。荟萃分析显示两种治疗方

案在一般 IMN 中疗效相当[5]，但在合并 DM 者中却缺乏疗效及副作用对比的研究。因此，本研究回顾性分析了北京协和医院诊治的 2 型 DM 合并 IMN 患者中不同治疗的疗效及预后。

1 方法

1.1 研究对象：本回顾性研究纳入 2004 年 1 月至 2015 年 4 月间于北京协和医院经肾脏病理证实为膜性肾病的成人 2 型糖尿病患者。2 型糖尿病诊断参照美国糖尿病学会制定的糖尿病诊断和分类标准[6]，IMN 的病理诊断参照《肾活检病理诊断指导意见》[7]。本研究的排除标准为：(1)肾病发病早于糖尿病确诊时间；(2)经筛查存在 MN 继发因素，如恶性肿瘤、乙肝或丙肝病毒感染、自身免疫性疾病等；(3)同时合并 IgA 肾病、糖尿病肾病等其它病理类型；(4)无我院随诊记录者。符合上述入选及排除标准的病例共有 89 例。根据其初始及后续治疗方案，分为 3 组： CTX+GCC 组(n=22)、CNIs 或联合 GCC 组(n=48，包括环孢素 A 47 人和 FK506 1 人)及其它治疗组(n=19，其中雷公藤 6 人、来氟米特 2 人，另有 11 人仅接受支持治疗)。

1.2 资料采集及定义：回顾性收集患者的病理资料、基线及随诊的临床资料。基线资料指实施各组相应治疗方案前 2 周内的数据资料，包括患者的性别、年龄、2 型糖尿病病程、血压、身高、体重、血白蛋白、血肌酐、24h 尿蛋白定量、空腹血糖水平、抽烟史、高血压病史等；随访数据包括随访日期、血白蛋白、血肌酐、24h 尿蛋白定量、空腹血糖及用药情况。体重指数(Body Mass Index, BMI)=体重(kg)·身高(m)$^{-2}$。高血压诊断满足以下任一标准：(1)既往诊断高血压且正在服用药物控制血压；(2)基线治疗 2 周内，收缩压≥140mmHg，或舒张压≥90 mmHg[3]。肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)定义为 24 h 尿蛋白量≥3.5 g 且血清白蛋白<30g·L^{-1}[8]。**估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)**根据慢性肾脏病流行病学合作工作组(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)公式进行计算，慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的分期根据 eGFR 水平决定[9, 10]。蛋白尿终点事件：完全缓解(Complete remission, CR)或总体缓解。其中总体缓解包括 CR 或部分缓解(Partial remission, PR)；前者定义为 24 h 尿蛋白<0.3g，后者定义为 24h 尿蛋白≤3.5g 且较基线下降≥50%[4]。肾功能终点事件：连续两次随诊（间隔 1 月以上）eGFR 较基线下降≥30%

或进入 ESRD。随访截止时间为：达到终点事件、更换治疗方案、失访或截止 2018 年 3 月 31 日的末次随访中任一最早出现者。

1.3 统计分析：符合正态分布的连续变量以$\bar{x}\pm s$表示，否则以M (1/4, 3/4)表示；分类变量以例(%)表示。连续变量的比较用方差分析或 Wilcoxon 秩和检验；分类变量的比较用χ^2检验。用 Kaplan-Miere 生存分析及 COX 回归分析比较治疗方案对于各终点事件的影响。用 Stata 统计分析软件(version 14.0, Texas 77845 USA)进行数据分析。$P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

1.4 伦理：本研究通过中国医学科学院北京协和医院伦理审查委员会审批同意。

2 结果

2.1 基线资料分析：各组患者基线资料如表 1 所示。各组在性别分布、年龄、BMI、高血压、基线 eGFR 及空腹血糖水平、**肾素-血管紧张素系统抑制剂(Renin-angiotensin system inhibitors, RASi)**治疗比例方面均无显著差异。与 CTX 组及 CNIs 组相比，其它治疗组肾病综合征比例及基线 24h 尿蛋白水平较低，但血清白蛋白较高；上述参数在 CTX 及 CNIs 组间无显著差异。与 CNIs 组与其它治疗组相比，CTX 组患者糖尿病病程较短。**CTX 组、CNIs 组及其它治疗组接受 GCC 比例、激素总量及初始激素剂量依次下降，但应用激素者总疗程无显著性差异。**CTX 组中位 CTX 疗程为 5.3(3.2-7.5)月、平均累积剂量为(183.0±116.7)$mg\cdot kg^{-1}$；CNIs 组 CSA 平均初始剂量为(2.6±0.7)$mg\cdot kg^{-1}$。

表 1　2 型糖尿病合并特发性膜性肾病患者的基线资料

项目	CTX 组(n=22)	CNIs 组(n=48)	其它治疗组(n=19)	P 值
男性[例 (%)]	16(72.7)	29(60.4)	10(52.6)	0.40
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	56.0±8.9	58.5±10.9	56.4±10.7	0.55
体重指数($kg\cdot m^{-2}$, $\bar{x}\pm s$)	28.0±3.8	27.2±3.7	26.7±2.9	0.54
高血压[例 (%)]	21(95.5)	37(77.1)	16(84.2)	0.16

肾病综合征[例（%)]	17(77.3)	38(79.2)	5(26.3)	<0.001[2,3]
血白蛋白(g·L^{-1}，$\bar{x}$ ±s)	24.9±5.7	24.9±5.4	29.9±7.5	0.009[2,3]
24 h 尿蛋白量[g, *M*(1/4, 3/4)]	8.2(5.1, 11.9)	8.4(5.7, 12.4)	4.0(1.2, 6.2)	<0.001[2,3]
eGFR[ml·(min·1.73 m^2)$^{-1}$，$\bar{x}$ ±s]	85.9±28.3	90.9±18.6	100.0±12.7	0.11
CKD 分期[例（%)]				0.037
1 期	14(66.7)	29(60.4)	16(88.9)	
2 期	2(9.5)	15(31.3)	2(11.1)	
3 期	4(19.0)	4(8.3)	0(0.0)	
4 期	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	
糖尿病病程[月, *M*(1/4, 3/4)]	1.2(0.4, 24.7)	28.6(7.3, 121.6)	32.7(2.8, 63.2)	0.004[1,2]
空腹血糖(mmol·L^{-1}，$\bar{x}$ ±s)	6.6±1.6	6.5±1.6	6.4±1.0	0.88
RASi[例（%)]	18(81.8)	42(87.5)	18(94.7)	0.57
糖皮质激素[例（%)]	22(100.0)	31(64.6%)	7(36.8%)	<0.001[1,2,3]
激素总量[mg·kg^{-1}, *M*(1/4, 3/4)]	**176.3(128.8, 260.3)**	**62.1(0, 165.7)**	**0(0, 70.5)**	**<0.001[1,2,3]**
初始激素剂量[mg·(kg·d)$^{-1}$，$\bar{x}$ ±s]	**0.82±0.12**	**0.19±0.21**	**0.01±0.06**	**<0.001[1,2,3]**
激素总疗程[月, *M*(1/4, 3/4)]	19.5(9.7, 26.5)	17.6(10.9, 23.1)	20.3(14.0, 21.2)	0.87
随访时间[年, *M*(1/4, 3/4)]	2.5(1.7, 3.9)	3.0(1.3, 5.2)	3.4(0.5, 4.3)	0.69

注：[1] CTX 组与 CNIs 组存在组间差异；[2] CTX 组与其它组存在组间差异；[3] CNIs 组与其它治疗组存在组间差异。CTX，环磷酰胺；CNIs，钙调神经酶抑制剂；eGFR，估算肾小球滤过率；CKD，慢性肾脏病；RASi，肾素-血管紧张素系统抑制剂。

2.2 初始治疗方案对于患者预后：

1) 蛋白尿缓解情况：

中位随访 2.9(1.1-4.7)年中，达 CR 者 31 例，包括 CTX 组 9 人(40.9%)、CNIs 组 19 人(39.6%)、

其它治疗组 3 人(15.8%)，达 CR 的中位时间为 1.5(0.6-3.1)年；另有 30 例达 PR。经对数秩和分析，CTX 组及其它治疗组的完全缓解(图 1)及总体缓解较之于 CNIs 组均无统计学显著差异(CR :CTX vs CNIs ,*P*=0.68；其它治疗 vs CNIs，*P*=0.10 ;TR :CTX vs CNIs，*P*=0.20；其它治疗 vs CNIs，*P*=0.42)。这种趋势经 COX 回归分析多因素校正后仍存在(表 2)。

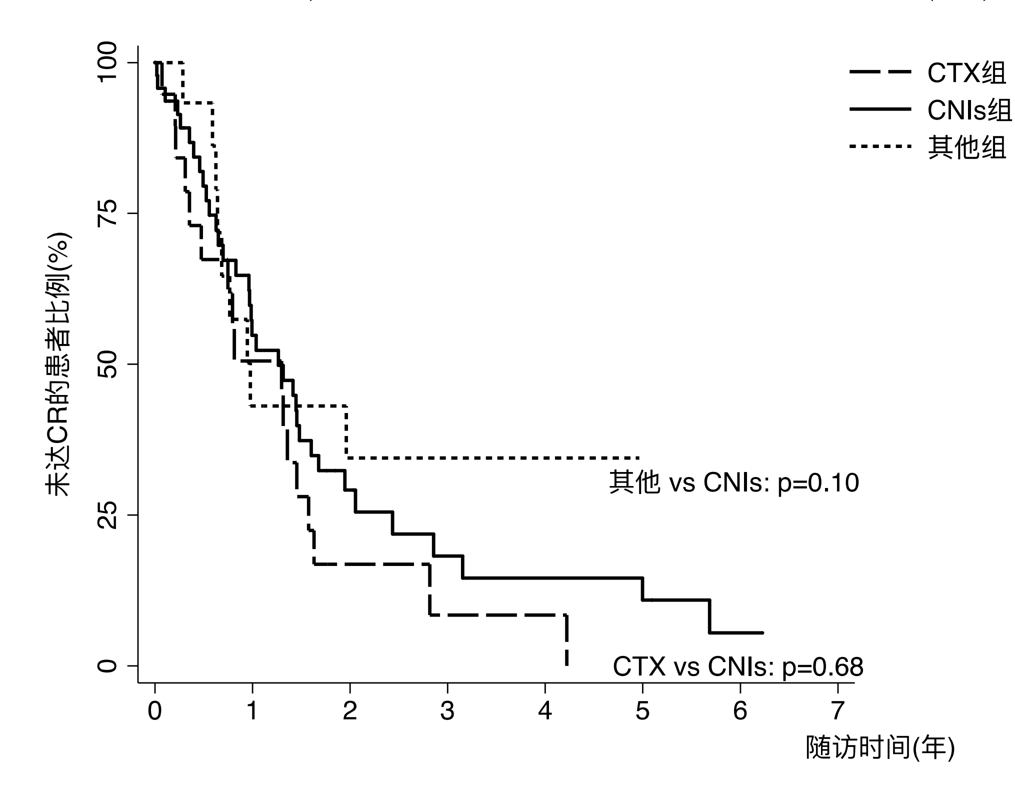


图 1. 不同治疗组未完全缓解的 Kaplan-Miere 生存曲线

注：CTX，环磷酰胺；CNIs，钙调神经酶抑制剂；

表 2 IMN 合并 DM 患者中治疗方案与蛋白尿缓解----COX 回归分析

	HR (95% *CI*)	*P* 值
总体缓解		
钙调磷酸酶抑制剂	1(Reference)	
环磷酰胺	1.5 (0.80-3.0)	0.20
其它	0.68 (0.27-1.7)	0.41
完全缓解		
钙调磷酸酶抑制剂	1(Reference)	

环磷酰胺	1.3 (0.50-3.2)	0.62
其它治疗	0.30 (0.064-1.4)	0.13

注：校正因素包括性别、年龄(<60、≥60 岁)、血清白蛋白(≤25、>25g·L^{-1})、24 小时尿蛋白(<8、≥8g)、eGFR(≤90、>90 ml·(min·1.73 m^2)$^{-1}$)、空腹血糖(≤6、>6mmol·L^{-1})、RASi 抑制剂治疗(是、否)、糖皮质激素治疗(是、否)、糖尿病病程(≤2、>2 年)；

2) 肾功能下降：

随访期内共有 20 名患者 eGFR 下降≥30%或进入 ESRD，其中 CTX 组 1 名(4.6%)，CNIs 组 18 名(37.5%)，其它治疗组 1 名(5.3%)。对数秩和检验显示，CTX 组(P=0.010)和其它治疗组(P=0.019)发生肾功能下降的风险均低于 CNIs 组 (图 2)。在 COX 回归分析中，经性别、年龄(<60、≥60 岁)、血清白蛋白(≤25、>25g·L^{-1})、24 小时尿蛋白(<8、≥8g)、eGFR(≤90、>90 ml·(min·1.73 m^2)$^{-1}$)、空腹血糖(≤6、>6mmol·L^{-1})、RASi 抑制剂治疗(是、否)、糖皮质激素治疗(是、否)及糖尿病病程(≤2、>2 年)多因素校正后，CTX 组发生肾功能下降的风险显著低于 CNIs 组(HR=0.074, $95\%CI$ 0.008-0.66, P=0.020)，而其它治疗组发生肾功能下降的风险与 CNIs 组相当(HR=0.14, $95\%CI$ 0.010-2.0, P=0.15)。

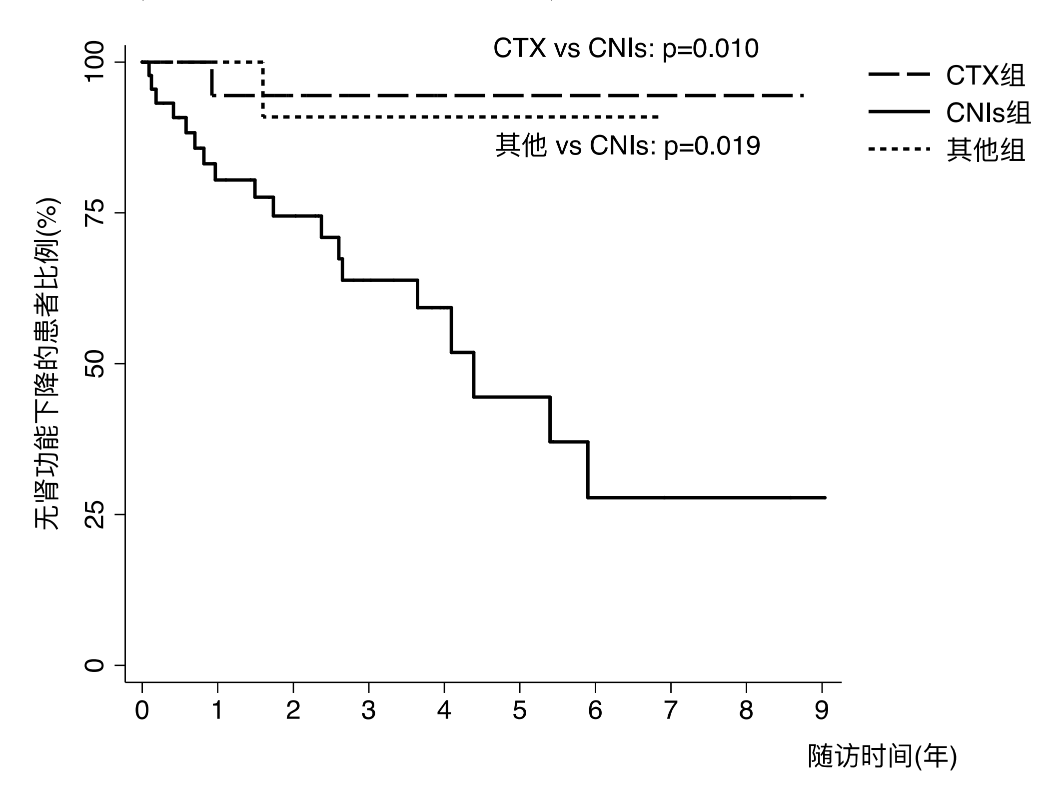


图 2. 各治疗方案组 eGFR 下降≥30%或进入 ESRD 的 Kaplan-Miere 生存曲线

注：CTX，环磷酰胺；CNIs，钙调神经酶抑制剂；

2.3 初始治疗方案与 DM 合并 IMN 患者的空腹血糖分析

随访期间，CTX 组、CNIs 组及其他治疗组患者的平均空腹血糖分别为(7.1±2.3)、(7.4±2.5)、(7.3±2.4)mmol·L^{-1}，组间无统计学意义差异(*P*=0.45)。

其中，共 25 名患者曾检测到空腹血糖≥8 mmol·L^{-1}，包括 CTX 组 9 人(40.9%)、CNIs 组 20 人(41.7%)、其它治疗组 4 人(21.1%)。对数秩和检验提示，CTX 组及其它治疗组发生空腹血糖≥8 mmol·L^{-1}的风险与 CNIs 组相当 (CTX vs CNIs: *P*=0.91；其它治疗 vs CNIs: *P*=0.14)。COX 回归分析中经性别、年龄(<60、≥60 岁)、血清白蛋白(≤25、>25g·L^{-1})、24 小时尿蛋白(<8、≥8g)、eGFR(≤90、>90 ml·(min·1.73 m^2)$^{-1}$)、基线空腹血糖(≤6、>6mmol·L^{-1})、RASi 抑制剂治疗(是、否)、糖皮质激素治疗(是、否)及糖尿病病程(≤2、>2 年)校正后，这些相关性无显著改变(CTX vs CNIs: *HR*=0.59, *95%CI* 0.23-1.5, *P*=0.26；其它治疗 vs CNIs: *HR*=0.74, *95%CI* 0.18-3.1 *P*=0.68)。

3 讨论

本回顾性研究表明：糖尿病患者中，环磷酰胺联合糖皮质激素和 CNIs 或联合糖皮质激素作为特发性膜性肾病的初始治疗尿蛋白缓解率相近，但前者引起肾功能下降的风险更低。

近年来，CTX 与 CNIs 对 IMN 患者蛋白尿缓解的影响在各研究中结果并不一致[5, 11]。近期一项 Meta 分析纳入 21 个 RCT 试验超过 1000 名患者，发现 CNIs 在 IMN 缓解方面不劣于 CTX[12]。本研究发现，合并 DM 的 IMN 患者与之类似，初始治疗方案选择 CTX 或 CNIs 达到总体或完全缓解的可能性大致相当。

使用 CNIs 治疗 IMN 的主要顾虑是它可能导致肾功能下降[13]，但相关的研究却结果不一。对于进展性 IMN，与烷化剂相比，环孢素治疗可能会增加肾功能异常的风险[14]。但 2014 年 Chen Y 等人的 Meta 分析则并未发现 IMN 患者经 CSA 治疗与烷化剂治疗后存在肾功能下降(死亡、ESRD/透析、血肌酐较基线上升 100%或 50%)的显著差异[5]。本研究以 eGFR 较基线下降≥30%作为结局指标[15]，发现：糖尿病合并 IMN 的患者中，CNIs 治疗比 CTX 治疗有

着更高的发生肾功能下降的风险。因此，糖尿病合并 IMN 的患者中，选择治疗方案时应该考虑到 CNIs 的可能肾功能损害。

本研究中，接受不同方案治疗的患者在随访中并未发现空腹血糖的显著差异。但空腹血糖并不是使用糖皮质激素后血糖控制不佳的敏感指标，而且患者在随诊间期降糖药的剂量调整等因素都可能影响随访时空腹血糖的水平。所以空腹血糖未必能完全反映治疗方案对于血糖的影响。

作为回顾性研究，本研究有其固有缺陷，譬如存在未能平衡的混杂。此外，本研究纳入的患者均接受了肾脏活检，而肾活检往往是有选择性的，所以本研究可能存在选择性偏移。这些因素都可能影响本研究结论的可靠性，所以尚需设计良好的前瞻性研究验证。

综上，在糖尿病合并特发性膜性肾病患者中，环磷酰胺和钙调磷酸酶抑制剂治疗的蛋白尿缓解率及空腹血糖增高的风险相近，但钙调磷酸酶抑制剂治疗发生肾功能下降的风险更高。所以在这类患者的治疗中要考虑不同治疗方案对于肾功能影响的差异。

参考文献：

[1] 中国医学会糖尿病学分会。中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]。中国糖尿病杂志，2018, 10(1): 4-67。

[2] Li H, Li XW, Huang QY, et al. [Non-diabetic renal disease in type II diabetes mellitus] [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2003, 25(1): 101-104.

[3] Horvatic I, Tisljar M, Kacinari P, et al. Non-diabetic renal disease in Croatian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes research and clinical practice, 2014, 104(3): 443-450.

[4] Chapter 7: Idiopathic membranous nephropathy [J]. Kidney international supplements(2011), 2012, 2(2): 186-197.

[5] Chen Y, Schieppati A, Chen X, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2014, 10: CD004293.

[6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011 [J]. Diabetes care, 2011, 34(Supplement 1): S11-S61.

[7] 邹万忠。肾活检病理诊断指导意见[J]。中国肾脏病杂志，2001, 17(4): 270-275。

[8] Chapter 2: General principles in the management of glomerular disease [J]. Kidney international supplements(2011), 2012, 2(2): 156-162.

[9] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. Annals of internal medicine, 2013, 158(11): 825-830.

[10] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. Annals of internal medicine, 2009, 150(9): 604-612.

[11] Goumenos DS, Katopodis KP, Passadakis P, et al. Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs [J]. American journal of nephrology, 2007, 27(3): 226-231.

[12] Qiu TT, Zhang C, Zhao HW, et al. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(2): 136-145.

[13] Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy--a modern view [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(3): 609-616.

[14] Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial [J]. Lancet, 2013, 381(9868): 744-751.

[15] Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality [J]. Jama, 2014, 311(24): 2518-2531.